

Cronofarmacología de los psicofármacos: Revisión de tema

Paula Sofía Moreno Castro^a, Paula Alejandra Sánchez Correa^b, Álvaro Vallejos Narváez^{c*}

Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá D. C., Colombia.

Correos electrónicos:

^apsmoreno@fucsalud.edu.co

^bpasanchez2@fucsalud.edu.co

^cavallejos@fucsalud.edu.co

Recibido: 24 de octubre de 2022

Revisado: 9 de enero de 2023

Aceptado: 16 de enero de 2023

RESUMEN

Introducción: es de vital importancia para el manejo de nuestros pacientes darles el mejor tratamiento farmacológico, y así como educarles respecto a cómo y por qué se deben tomar los medicamentos en un horario específico. Existe evidencia científica que respalda la administración de medicamentos a determinados horarios y sus beneficios. En la práctica diaria se ve la necesidad de educar tanto a pacientes como personal médico para el adecuado uso de los medicamentos. La aplicación de los principios cronofarmacológicos en el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas como depresión, esquizofrenia, *delirium*, Parkinson e insomnio; apoya la eficacia terapéutica de los medicamentos y la disminución de efectos adversos. **Métodos:** se realizó una búsqueda de la literatura en diferentes bases de datos como PubMed, Embase, Google Académico, únicamente se incluyeron artículos, tesis o libros publicados, que se encontraran en idioma inglés o español y que independientemente del tipo de artículo hiciera alusión a la cronofarmacología, su importancia, sus hallazgos y avances. **Resultados:** muchos neurotransmisores y sistemas hormonales se ven involucrados en este proceso como la serotonina, glucocorticoides, glutamato, melatonina, GABA, entre otros. La transcripción de estas señales modifica lo que se conoce como genes de reloj, los cuales la mayoría se encuentran en el cromosoma 4 y se encargan de modificar los ritmos biológicos animales, generando trastornos mentales y cambios comportamentales. Teniendo en cuenta esta potencial diana terapéutica, el interés que ha despertado la cronoterapia y cronofarmacología en pobla-

ción psiquiátrica ha venido creciendo exponencialmente. Enfermedades mentales tanto agudas como crónicas, han demostrado su comportamiento siguiendo los relojes biológicos internos, con mejores opciones terapéuticas, mejor tolerabilidad y mejor respuesta farmacológica. **Discusión y conclusiones:** muchas enfermedades mentales se ven afectadas con las alteraciones en los ciclos circadianos, es por esto que con el conocimiento en cronofarmacología se puede optimizar el manejo a los pacientes, mejorando la eficacia de los medicamentos y disminuyendo los efectos adversos los cuales tienen gran dificultad en psiquiatría donde se ve la falta de adherencia a la medicación con mayor prevalencia que en otras patologías. Se espera que esta revisión sea una motivación para nuevas investigaciones en el país sobre la administración de medicamentos, ritmos biológicos y su importancia clínica.

Palabras claves: Ritmo circadiano, psiquiatría, psicopatología, trastornos cronobiológicos, cronoterapia farmacológica.

SUMMARY

Chronopharmacology of psychotropic drugs: Review

Introduction: it is of vital importance for the management of our patients to give them the best pharmacological treatment, as well as to educate them regarding how and why they should take the medications at a specific time. There is scientific evidence that supports the administration of medications at certain times and its benefits. In daily practice, there is a need to educate both patients and medical personnel on the proper use of medications. The application of chronopharmacological principles in the treatment of psychiatric illnesses such as depression, schizophrenia, *delirium*, Parkinson's and insomnia; supports the therapeutic efficacy of drugs and the reduction of adverse effects. **Methods:** a literature search was carried out in different databases such as PubMed, Embase, Google Scholar, only published articles, theses or books were included, which were in English or Spanish and regardless of the type of article referred to chronopharmacology, its importance, its findings and advances. **Results:** many neurotransmitters and hormonal systems are involved in this process, such as serotonin, glucocorticoids, glutamate, melatonin, GABA, among others. The transcription of these signals modifies what are known as clock genes, most of which are found on chromosome 4 and are responsible for modifying animal biological rhythms, generating mental disorders and behavioral changes. Taking this potential therapeutic target into account, the interest aroused by chronotherapy and chronopharmacology in the psychiatric population has been growing exponentially. Both acute and chronic mental

illnesses have shown their behavior following internal biological clocks, with better therapeutic options, better tolerability and better pharmacological response. **Discussion and Conclusions:** many mental illnesses are affected by alterations in circadian cycles, which is why, with knowledge in chronopharmacology, patient management can be optimized, improving the efficacy of medications and reducing adverse effects, which are very difficult in psychiatry, where the lack of adherence to medication is seen with greater prevalence than in other pathologies. It is hoped that this review will launch new research in the country on drug delivery and biological rhythms and their clinical importance.

Key words: Circadian rhythm, psychiatry, psychopathology, chronobiology disorders, drug chronotherapy.

RESUMO

Cronofarmacologia de psicofármacos: revisão do tema

Introdução: é de vital importância para o manejo de nossos pacientes dar-lhes o melhor tratamento farmacológico, bem como educá-los sobre como e por que os medicamentos devem ser tomados em um horário específico. Existem evidências científicas que apoiam a administração de medicamentos em determinados horários e seus benefícios. Na prática diária, existe a necessidade de educar tanto os pacientes quanto a equipe médica para o uso adequado de medicamentos. A aplicação dos princípios cronofarmacológicos no tratamento de doenças psiquiátricas como depressão, esquizofrenia, *delirium*, Parkinson e insônia; apoia a eficácia terapêutica dos medicamentos e a redução dos efeitos adversos. **Métodos:** foi realizada uma busca da literatura em diferentes bases de dados como PubMed, Embase, Google Acadêmico, foram incluídos apenas artigos, teses ou livros publicados, que estivessem em inglês ou espanhol e que, independentemente do tipo de artigo, aludissem a Cronofarmacologia, sua importância, suas descobertas e avanços. **Resultados:** muitos neurotransmissores e sistemas hormonais estão envolvidos neste processo como a serotonina, glucocorticóides, glutamato, melatonina, GABA, entre outros. A transcrição desses sinais modifica os chamados genes do relógio, a maioria dos quais se encontra no cromossomo 4 e são responsáveis por modificar os ritmos biológicos dos animais, gerando transtornos mentais e alterações comportamentais. Tendo em conta este potencial alvo terapêutico, o interesse que a cronoterapia e a cronofarmacologia têm despertado na população psiquiátrica tem vindo a crescer exponencialmente. Tanto as doenças mentais agudas quanto as crônicas têm demonstrado seu comporta-

mento seguindo os relógios biológicos internos, com melhores opções terapêuticas, melhor tolerabilidade e melhor resposta farmacológica. **Discussão e conclusões:** muitas doenças mentais são afetadas por alterações nos ciclos circadianos, pelo que com conhecimentos em cronofarmacologia pode otimizar-se a gestão do doente, melhorando a eficácia dos medicamentos e reduzindo os efeitos adversos que estes apresentam grande dificuldade em psiquiatria onde falta de adesão à medicação é observada com maior prevalência do que em outras patologias. Espera-se que esta revisão seja uma motivação para novas pesquisas no país sobre administração de medicamentos, ritmos biológicos e seu significado clínico.

Palavras-chave: Ritmo circadiano, psiquiatria, psicopatologia, distúrbios cronobiológicos, cronoterapia farmacológica.

INTRODUCCIÓN

Históricamente la cronobiología médica empieza a tomar fuerza en 1971, inicialmente hizo parte de la endocrinología durante los años 70 y 80 [1]. Se habla de homeostasis desde 1928 cuando Walter Cannon lo definió como los mecanismos que tienden a la estabilidad en la composición bioquímica de los líquidos, células y tejidos, para mantener la vida [1]. Luego la cronofarmacología empieza a tomar fuerza como tratamiento prometedor para evitar los efectos secundarios de los medicamentos. Posteriormente la cronofarmacología es la rama de la farmacología que estudia los efectos de los fármacos en el organismo en función de estos ritmos biológicos [2], y su importancia en la terapéutica radica en la disminución o erradicación de síntomas y efectos adversos en los pacientes.

El estudio de los ritmos biológicos es conocido como cronobiología y toma importancia por los patrones del funcionamiento de procesos hormonales, fisiológicos y bioquímicos [3]. Para la regulación de estos se requiere de una sincronización interna, la cual está en constante cambio y modificación por las señales externas o Zeitgebers [4].

Para entender los ritmos biológicos, se deben tener en cuenta la frecuencia, amplitud y fase. La frecuencia es el número de ciclos por unidad de tiempo, la amplitud es la magnitud del cambio en cada ciclo y la fase es la relación entre lo endógeno y lo exógeno. La acrofase es el momento cuando se produce el pico máximo del ciclo, y el mesor es el valor medio de la función rítmica, es decir el punto medio entre valle y pico de la curva [4]. Los ritmos biológicos se clasifican y se pueden observar en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de los ritmos biológicos según el tiempo de oscilación

Ritmo biológico	Tiempo de oscilación (horas)
Circadianos	20 a 28
Ultradianos	Menor a 20
Infradianos	Mayor a 28

También es importante destacar términos básicos de gran utilidad en este tema como lo son la cronofarmacocinética: donde se tiene en cuenta la variación en el tiempo de parámetros farmacocinéticos, esto cobra vital importancia sobre todo en sustancias de rango terapéutico estrecho, o sustancias con variabilidad individual cómo, por ejemplo, carbamazepina, litio y ácido valproico [5, 6]. La cronoestesia estudia la interacción que hay entre el fármaco y su receptor, teniendo en cuenta la susceptibilidad a lo largo del día. La cronoenergía es la respuesta que tiene el organismo al fármaco en función del tiempo teniendo en cuenta la cronoestesia y la cronofarmacocinética y la cronotoxicidad es la vulnerabilidad que se tiene a los efectos tóxicos de un medicamento en función de los ritmos biológicos [5, 6].

Por esto nuestro interés radica en indagar acerca de la importancia de la cronofarmacología y los ritmos biológicos en relación con las patologías psiquiátricas. Dentro de los objetivos secundarios de esta revisión de tema descriptiva, se encuentran identificar cuáles son los mecanismos fisiológicos y genéticos que se asocian con los ritmos circadianos, correlacionar la fisiopatología de la alteración de los ritmos circadianos y la enfermedad en general, y por último realizar una aproximación a la cronopsiquiatría.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda final de la literatura hasta el día 30 de noviembre de 2020, desde el inicio de las bases de datos hasta la actualidad. Se realizó la búsqueda con los términos: cronofarmacología, ritmo circadiano y psicopatología, enfermedad mental/ psiquiatría y farmacoterapia, cronoterapia y cronobiología, en las bases de datos de PubMed, Embase y Google Académico, Dentro de los criterios de selección para la búsqueda de literatura comprendida entre el 1ro de octubre de 2020 hasta el 22 de abril de 2021, se incluyeron artículos, tesis o libros publicados, que se encontraran en idioma inglés o español y que independientemente del tipo de artículo hiciera alusión a la cronofarmacología, su importancia, sus hallazgos y avances.

RITMO CIRCADIANO

El término circadiano se utilizó por primera vez en 1959 por Franz Halberg [7], el cual significa “aproximadamente un día”, proviene del latín *circa: aproximadamente* y *diem: día*, haciendo referencia a los “días endógenos” que pueden ser más cortos o más largo que 24 horas [8]. Los ritmos circadianos oscilan durante un período de 24 h e impactan en muchos procesos fisiológicos [9], genera y mantiene los procesos biológicos y su sincronización con el medio ambiente. Este sistema se compone de un reloj biológico el cual funciona como un marcapasos [10] y se encuentra localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo. Su principal función es mantener la organización temporal de procesos internos del organismo y la sincronización con el ambiente externo gracias a mecanismos de receptores y transductores de señales [11]. El tracto neuro hipotalámico comienza con las células ganglionares de la retina que contienen melanopsina (fotorreceptor) y termina en el NSQ [12]. La acción del glutamato es fundamental ya que de esta depende la activación del tracto retino hipotalámico y la liberación de melatonina y neuropéptido Y [2]. Este hace que se activen los receptores retinianos por medio de sus propiedades electrofisiológicas [11]. Este tracto se encarga de regular al alza la expresión genética del reloj biológico y aumenta la actividad neuronal en el NSQ [13].

Los estímulos o señales provenientes del exterior se conocen como Zeitgebers, donde el más importante para el NSQ es el ciclo luz y oscuridad, otros son la temperatura corporal, la frecuencia cardiaca, niveles hormonales, entre otros [11]. Además de los anteriores también se ve influenciado por la ingesta de alimentos, presión arterial y actividad física [13].

Otro neurotransmisor fundamental en el ciclo circadiano es la serotonina. Las fibras serotoninérgicas del núcleo del rafe, liberan serotonina en presencia de glucocorticoides y actividad motora, lo que influye en la retroalimentación del NSQ. La liberación de serotonina neuronal en el NSQ se produce en ausencia de estimulación de luz y los niveles de serotonina aumentan en el núcleo del rafe después del comienzo de la fase oscura [13]. El triptófano hidroxilasa (TpH), alcanza su punto máximo durante la fase arca, lo que ayuda a la interacción entre el sistema serotoninérgico y el NSQ a través del incremento de los niveles de serotonina.

Las señales hormonales que recibe el SNC también influye en la sincronización interna, la cual es proporcionada por glucocorticoides suprarrenales, melatonina, leptina, insulina, las cuales por medio de vías multisinápticas modulan el comportamiento [13]. Un ejemplo claro de esto se muestra en la figura 1.



Figura 1. Ejemplos de algunas hormonas y su implicación en la conducta (elaborada por los investigadores).

Dentro de la regulación neuro hormonal los principales actores son los glucocorticoides los cuales se liberan en ritmos ultradianos y circadianos, la liberación máxima de estos se produce antes de empezar la actividad diaria y depende de la liberación de ACTH durante el día, la cual aumenta con eventos vitales estresantes que activan el eje HHA y el sistema nervioso autónomo. El papel de los glucocorticoides a nivel periférico es importante para la expresión de genes específicamente en hígado y tejido graso [13].

Uno de los procesos más importantes que ocurren durante la regulación del ritmo biológico es la secreción de melatonina; la cual sucede durante la noche y es inhibida por la luz [11] (**Figura 2**). Su liberación se ajusta según la duración de la noche y en condiciones normales su pico máximo de liberación es en el momento de mínima vigilia y va disminuyendo a medida que se acerca la vigilia o el despertar [13, 14]. La liberación nocturna de melatonina es inducida por la entrada de luz en el NSQ por las vías aferentes noradrenérgicas (simpáticas) del núcleo paraventricular (NPV) a la glándula pineal. La melatonina induce el sueño al inhibir los centros neurales como el locus coeruleus (LC) y los núcleos del rafe, los cuales median la excitación a través del núcleo preóptico ventrolateral del hipotálamo (NPVL). Se ha determinado que los agonistas del receptor de melatonina aumentan la actividad neuronal monoaminérgica y contribuyen a la regulación de la neurotransmisión de dopamina y serotonina (5-HT). El NSQ modula la liberación de melatonina principalmente a través de neuronas del ácido γ -aminobutírico (GABA) que se proyectan desde el NSQ al NPV. La luz del día por la mañana y la luz brillante por la noche activan las neuronas NSQ que inhiben las mismas neuronas NPV a través de proyecciones GABAérgicas y cesan la secreción de melatonina [14].

No solo el sistema nervioso central funciona como oscilador principal, también hay otros mecanismos que ayudan con la regulación de los ritmos biológicos como la acti-

vidad fisiológica, la alimentación, la temperatura corporal, las cuales a su vez modifican la activación genética [15]. También hay osciladores en tejidos periféricos como en el hígado, intestino, corazón, retina y algunas áreas del cerebro [15]. La melatonina juega un importante papel en la regulación del sueño, su síntesis se empieza a producir aproximadamente 2 horas antes de la hora regular de dormir del sujeto y se relaciona el pico de secreción con el sueño [16].

FACTORES GENÉTICOS

La oscilación del ciclo sueño vigilia se conforma de ciclos de retroalimentación positiva y negativa, los cuales modifican la transcripción y la translación de los genes que se conocen como “genes de reloj” [10]. Se presentan vías autonómicas y ciclos anti reguladores que generan cambios en la presentación molecular de estos genes [2].

Todo ser vivo está equipado con un reloj molecular, el cual resulta de bucles transcripcionales y postransduccionales interconectados y autorregulados por una gran red genética,

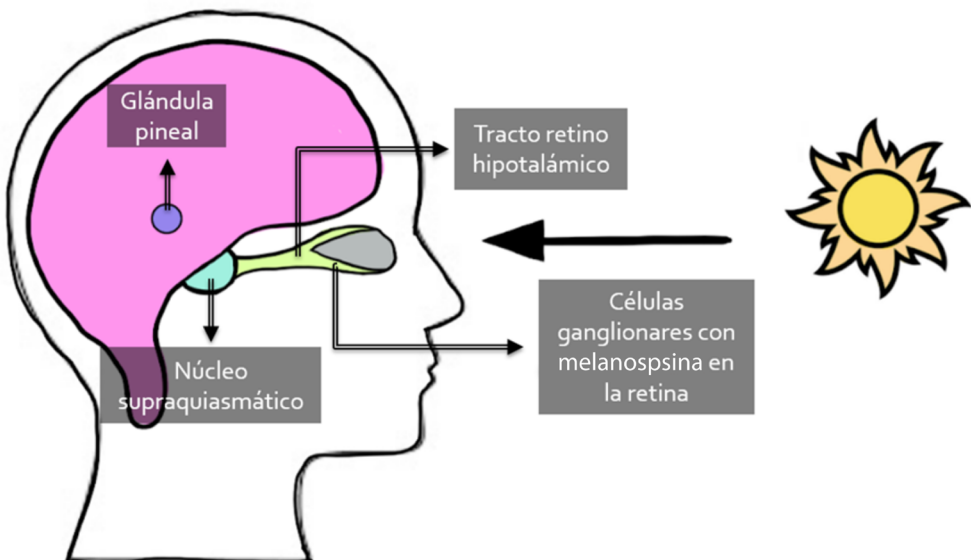


Figura 2. Luz y melatonina (elaborada por los investigadores). Al recibir los ojos luz solar, la producción de melatonina en la glándula pineal se inhibe y las hormonas producidas nos mantienen despiertos. A su vez, cuando los ojos no reciben luz, se produce melatonina en la glándula pineal y el humano se cansa [17].

proteínas como las quinasas, que se encargan del control y la estabilidad de las proteínas de reloj; regulando así su abundancia, actividad y localización intranuclear [18].

Los genes de reloj que se encuentran asociados son: la proteína 1 similar a ARNt cerebral (BMAL1), los ciclos de producción locomotora circadiana *Kaput* (CLOCK), la proteína de dominio PAS neuronal 2 (NPAS2), el gen Periodo (PER1, PER2 y PER3) y el criptocromo (CRY1 y CRY2) [15]. La expresión genética de los genes de reloj también está regulada por la melatonina, específicamente de los genes PER1, PER2, BMAL1, CLOCK, Rev-Erb α y CRY1. Aparte de estos genes, los cuales la mayoría se encuentran ubicados en el cromosoma 4, también se han encontrado otros como el receptor de ácido retinoico (ROR), la caseína quinasa 1 (CK1) los cuales regulan a su vez la transcripción del gen BMAL1 [19].

Los genes BMAL1 y CLOCK se dimerizan y forman el heterodímero CLOCK-BMAL, el cual aumenta la transcripción de proteínas *Period* (*Per 1 y 2*) y *Cryptochrome* (*Cry 1 y 2*) [15], los cuales se expresan y se acumulan en el citoplasma, reprimiendo la actividad de CLOCK-BMAL, inhibiendo la transcripción de sus propios genes [10] por medio de la expresión de Rev-Erb α y la fosforilación de la casein-quinasa I (CKI) y glucógeno-sintetasa-quinasa 3 β (GSK3 β) [4]. También en la actividad de BMAL se regula gracias al receptor nuclear de ácido retinoico ROR, el cual tiene los mismos sitios de unión que Rev-Erb α [15].

Se ha comprobado que la depleción del gen CLOCK en ratones causa disminución en el sueño NO REM de aproximadamente 60–120 minutos versus controles, la depleción de BMAL1 genera un cambio en la arquitectura y duración del sueño, las mutaciones en el gen CRY producen etapas anormales del sueño produciendo un aumento patológico de la duración del sueño NO REM [20].

También se han identificado otros genes que se encuentran alterados y que se asocian con enfermedad afectiva, un ejemplo de esto es en el caso del trastorno afectivo estacional, donde la evidencia ha mostrado variaciones en los genes PER2, ARNTL y NPAS2, o como sucede con el trastorno afectivo bipolar que se presentan polimorfismos en los genes ARNTL y PER3 [4, 20].

Estos genes no solo se expresan en el NSQ, que es el principal motor de este reloj biológico, sino también en todas las células del cerebro y en aquellos órganos que también presentan relojes internos.

1. Factores externos que intervienen

La modificación de los ritmos biológicos depende de señales ambientales o Zeitgebers. El zeitgeber principal para el NSQ es el ciclo luz-oscuridad [20], en la especie humana.

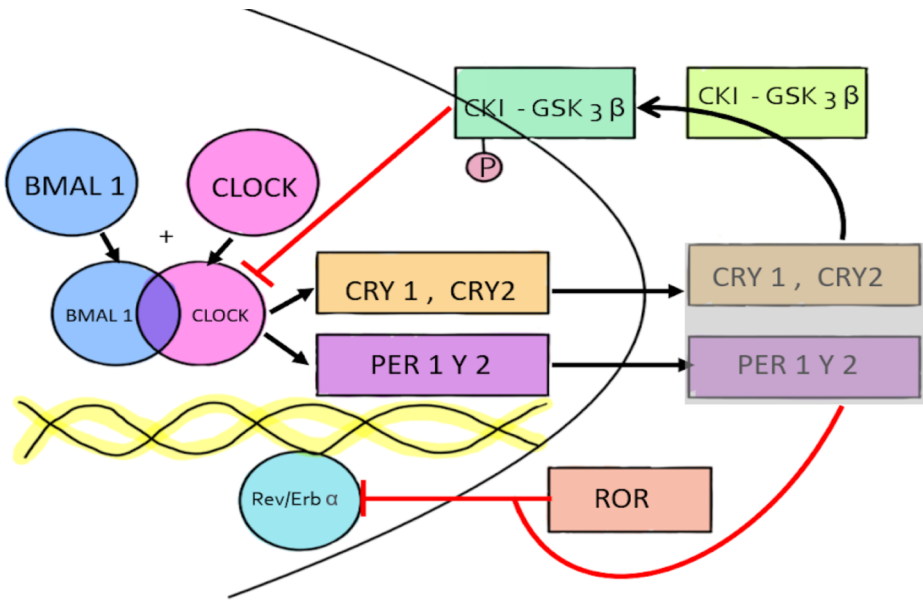


Figura 3. Interacción entre los genes de reloj. Adaptado de: S. Nibourg, Is chronotherapy effective for Parkinson Disease? Bachelor thesis Biology. Biomedical Sciences, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, University of Groningen, Groningen, the Netherlands (2014) [15].

Otros factores que influyen son la altitud, los cambios estacionales, la exposición a luz artificial [20], también debemos incluir los factores sociales, ya que estos van a ser los principales modificadores de la conducta [4]. La frecuencia de ocurrencia de estos Zeitgebers, determinará la adecuada regulación de este reloj endógeno [20].

Al NSQ llegan eferencias de la hipófisis, donde la melatonina u hormona del sueño, es secretada durante la noche, según el ciclo sueño-vigilia. La melatonina controla los ritmos biológicos endógenos [16], su síntesis inicia con la captación de L-Triptófano en las células lineales. A través de la retina, la hipófisis recibe la información fótica. La luz ambiental tiene una influencia directa en el ritmo de secreción de la melatonina, ya que los pulsos de luz suprimen su producción, y la duración de su producción depende del periodo de oscuridad. La melatonina actúa por medio de tres receptores de tipo proteína G: MT 1-2-3. En este proceso no solo actúa la melatonina, la dopamina también tiene un papel importante en la fisiología retiniana y el ciclo sueño-vigilia [4]. La dopamina es fundamental en el proceso de adaptación a la luz [15].

Un proceso que es muy claro es que los cambios en los ciclos de luz y oscuridad influyen en el estado de ánimo, al modificar los ritmos circadianos. la constante exposición a la

luz induce un comportamiento similar al de la persona con depresión, lo que conlleva de manera empírica a pensar en una relación causal [4].

Mecanismos de alteración del ritmo circadiano (fisiopatología)

Desincronización

Para hablar de las alteraciones del ciclo biológico, debemos primero hablar de las dos grandes causas que nos produce esta disfunción; para esto se debe mencionar la desincronización externa e interna.

La desincronización externa, se da comúnmente por cambios en el periodo o fase del ritmo causadas por mutaciones genéticas, dentro de las alteraciones más frecuentes asociadas a la desincronización externa están las personas con cronotipos extremos o aquellos que trabajan por turnos [11]. La privación de la luz causa una reducción significativa en la población de neuronas monoaminérgicas, especialmente la serotonina, en el núcleo accumbens, núcleo del rafe y área tegmental ventral [4]. No solo están involucradas las neuronas serotoninérgicas, también la expresión de la dopamina y somatostatina cambia según la exposición a la luz en el hipotálamo [4]. Con respecto a los cronotipos tardíos y su asociación con los trastornos en el estado de ánimo, cuando una persona se levanta tarde y trabaja en horas de la noche, habrá una exposición a la luz solar reducida, lo que conlleva a una disminución en los niveles de vitamina D, que se sintetiza en la piel gracias a la radiación UV [4].

En cuanto a la desincronización interna, se relaciona con las fluctuaciones de los neurotransmisores y niveles hormonales [4], la cual debe ser coordinada entre diferentes órganos, tejidos y células. La idea de la sincronización interna es que estos procesos fisiológicos sean compatibles con la vida. Esta sincronización interna sugiere que los trastornos del estado de ánimo están ligados a mutaciones en los genes que participan en el reloj biológico y que conducen a alteraciones metabólicas y en consecuencia en el organismo. Un factor a tener en cuenta en la desincronización es el envejecimiento, el cual está asociado con una disminución en la efectividad del sueño y una reducción en la amplitud de la secreción de melatonina [16].

En condiciones normales, estos relojes biológicos aseguran la sincronización entre estos procesos fisiológicos del cuerpo, en especial aquellos que son opuestos, por ejemplo, procesos anabólicos vs. procesos catabólicos; es por esto que, en una amplitud de ritmo biológico disminuida, hay más probabilidades de presentar alteraciones circadianas, mientras que una amplitud aumentada puede producir trastornos del ánimo, por una desestabilización del sistema circadiano [4].

Los trabajos por turnos están asociados a mortalidad, trastornos mentales, metabólicos, y del sueño, específicamente los turnos nocturnos contribuyen a la aparición de trastornos psiquiátricos por medio de la desalineación circadiana, privación del sueño y supresión de melatonina; en el TAB existen múltiples variables genéticas que pueden verse afectadas por el trabajo por turnos haciendo de esta forma más susceptibles a algunas personas a padecer TAB asociado a trastornos del ritmo circadiano. En el trastorno depresivo mayor también podemos encontrar variantes genéticas que pueden verse afectadas por el trabajo por turnos aumentando la susceptibilidad a padecerla [21].

APLICACIONES CLÍNICAS DE LA CRONOFARMACOLOGÍA

La importancia de la cronofarmacología radica básicamente en la variabilidad circadiana en la respuesta a los medicamentos, la cual juega un papel muy importante desde el punto de vista clínico. Teniendo en cuenta los parámetros de la farmacología, existe la cronofarmacocinética; la cual considera la variación temporal de los parámetros farmacocinéticos (semivida del fármaco $T_{1/2}$, tiempo de máxima concentración T_{max} , área bajo la curva AUC) [3] a nivel hepático, la enzima CYP 4A3 ha demostrado tener variaciones circadianas junto con la N-acetiltransferasa en el metabolismo de los fármacos. En cuanto a la cronofarmacodinamia, es el estudio de la interacción fármaco receptor, pero acá toma importancia la cronoestesia la cual considera las variaciones en la interacción fármaco receptor a lo largo del día [3].

Muchas patologías han demostrado un patrón oscilatorio, que refuerza la idea con la administración cronobiológica de los medicamentos, ejemplos de esto son: respecto a las patologías oculares, la que más se ha asociado con un patrón circadiano, es el glaucoma ya que la presión intraocular se aumenta en horas de la madrugada disminuye en horas de la tarde. En cardiología, se asocia una mayor presentación de IAM en horas de la madrugada, lo que se relaciona también con una mayor agregación plaquetaria, disminución de la actividad fibrinolítica que conlleva a un estado procoagulante [22], es por esto que los medicamentos con acción cardíaca y antihipertensiva, deben ser administrados en la noche o temprano en la mañana [2]. En enfermedades pulmonares, se conoce que la resistencia de la vía aérea alcanza mayores niveles en la noche, es por esto que durante la noche se presentan más crisis de asma bronquial, y como consecuencia se entiende que la administración de broncodilatadores se debe realizar en horas de la tarde [2].

Respecto a la enfermedad neoplásica, muchas oscilaciones funcionales se asocian a pronóstico y supervivencia, por ejemplo, se ha demostrado que en personas que tienen un ritmo biológico extremo, se presenta mayor incidencia de riesgo a tumores malignos

[23]. Esto se corrobora con el estudio de la cohorte de salud de las enfermeras (NHS), realizado entre junio de 1976 y diciembre de 1976, donde se encontró que el trabajo nocturno rotativo se asociaba con mayor riesgo de cáncer de mama (36%), cáncer colorrectal (35%) y cáncer de endometrio (43%), independientemente de otros factores de riesgo [18].

Con la administración de los agentes quimioterapéuticos debe tenerse en cuenta la farmacocinética plasmática, una Cmax baja y un aumento en el área bajo la curva (AUC) favorecen la tolerabilidad y eficacia [24]. Un estudio realizado en 1995 [25] demostró que la concentración plasmática del fluorouracilo presentaba mejores picos de concentración cuando se administró a las 4am versus la 1 pm o 7 pm, encontrando que los dos últimos esquemas mostraron mayor toxicidad en los pacientes. Lo que explicaría que los medicamentos deben ser administrados de forma crono modulada para lograr menos toxicidad y mayor efectividad [26].

El dolor también se rige por ritmos biológicos, explicados por la permeabilidad de la piel la cual tiene significancia terapéutica a la hora de la absorción de los medicamentos [2], un ejemplo en el uso de la cronofarmacología en este caso es en los pacientes con osteoartritis los cuales presentan menos dolor en horas de la mañana, mientras que los que tienen artritis reumatoidea presentaron mayor dolor en la mañana [2], esto con el fin de mejorar la hora de administración o aplicación de anestésicos para disminuir o mitigar los síntomas.

Por último como hemos visto el ritmo circadiano está envuelto en múltiples circunstancias de la vida y no es la excepción en el entorno de la pandemia que nos aqueja en este momento, es así como nos encontramos con que existe una variación en el sistema inmunológico a lo largo del día, por ejemplo existe una asociación entre ritmo circadiano y la necesidad de hospitalización por influenza, se espera que con el tiempo se logren hacer estudios que asocian la infección de COVID 19 con las alteraciones en el ritmo circadiano de los trabajadores nocturnos. El reloj biológico de cada individuo puede modificar la infección y respuesta inmunológica del paciente, así que al momento de la aplicación de una vacuna o medicación puede servir para atenuar la gravedad de la enfermedad [27].

CRONOPSIQUIATRÍA

Dentro de la investigación circadiana se ha visto mucho interés en patologías cardiovasculares y en oncología, sin embargo, el interés que ha despertado la cronoterapia y cronofarmacología en población psiquiátrica ha venido creciendo exponencialmente.

Delirium

El *delirium* tiene una alta prevalencia en pacientes hospitalizados y en UCI [28]. Es caracterizado por una alteración aguda del estado de conciencia, con disfunción cognitiva y fluctuaciones durante el día [29].

Los periodos donde es más crítica la clínica y los síntomas son más agudos son en horas de la noche, en lo que se conoce como síndrome del ocaso, donde sumado a la oscuridad y el silencio, la actividad dopaminérgica cerebral aumenta, lo que favorece la presencia de alucinaciones [7, 30].

Guo *et al.* [31] encontraron que, en las muestras de orina nocturna en posoperatorios, había un aumento significativo en los niveles de la melatonina y una disminución del cortisol en el grupo de intervenciones no farmacológicas (medidas *antidelirium*) versus el grupo control, lo que suponía una mejoría en el ritmo circadiano.

Depresión

Los ritmos circadianos y la depresión tienen una relación significativa, ya que los tratamientos buscan normalizar los cambios de los ritmos circadianos que se producen en la depresión. La reducción de la calidad de sueño se asocia a trastornos del estado de ánimo [32]. Se ha investigado el polimorfismo del gen PER3, el cual en ratones ha evidenciado cambios en la arquitectura del sueño y un comportamiento similar a la depresión, el polimorfismo gen CLOCKD19 demuestra comportamiento similar a la manía y disminución de sueño, los ratones con deficiencia de Cry 1 y 2 demuestran comportamientos ansiosos y aumento de sueño [11].

La mayoría de las personas con depresión experimentan trastornos de sueño (70-80%), como disminución en la necesidad del sueño y despertares tempranos, estas alteraciones en la calidad de sueño se consideran como síntomas de la depresión [11]. Se sabe que el sueño influye en la corteza prefrontal, amígdala y locus coeruleus, por lo que es importante que la calidad de sueño sea adecuada para las funciones afectivas. Además, los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica también tienen un patrón circadiano [33], y el núcleo del rafe también es sensible a la luz y recibe aferencias serotoninérgicas.

En cuanto a los Zeitgebers sociales, serán los que nos determinen los horarios de alimentación, horarios de sueño, ejercicio, entre otros, por lo que estos tendrán la capacidad de modificar los ritmos circadianos. Estos acontecimientos vitales, junto con una capacidad de afrontamiento debilitada podrían ser determinantes y coadyuvantes en la disrupción circadiana [11].

La importancia de la luz solar en la depresión juega un papel fundamental ya que, la privación de esta genera una reducción de las neuronas monoaminérgicas en el cerebro especialmente en el núcleo accumbens, núcleo del rafe y área tegmental ventral [4]. Se conoce que, en el trastorno afectivo estacional, la ausencia de luz, causa síntomas depresivos, es decir en invierno cuando la exposición a fotoperiodos es corta, tiene mayor riesgo de presentarlos. La exposición a luz brillante durante la noche afecta directamente el estado de ánimo a través de las proyecciones de las células ganglionares retinales al cerebro, ya que, sin afectar necesariamente la expresión de genes de reloj, se evidencian síntomas depresivos [14].

La terapia de privación del sueño en muchos estudios ha probado que aumenta los niveles de neurotransmisores monoaminérgicos, se produce un aumento en la actividad neuronal serotoninérgica en el rafe dorsal, aumento de serotonina extracelular y aumento en la capacidad de respuesta con disminución en la sensibilidad de los autorreceptores de serotonina [34]. Un ensayo clínico controlado y aleatorizado [35], donde se evaluaron 42 pacientes con trastorno depresivo mayor, buscando el tiempo de remisión en depresión unipolar con la terapia triple (privación del sueño, terapia de luz brillante y estabilización del sueño) versus un protocolo alternativo que incluía periodos de sueño sin despertar en la noche y exposición a luz brillante con longitudes de onda verdes y azules, encontraron que la tasa de remisión de la semana 1 fue más alta en la terapia triple vs la alternativa sin embargo no fue estadísticamente significativo.

Se deben realizar más estudios para tener una mejor evidencia de la administración de luz en un momento óptimo según el cronotipo de cada paciente esto podría conducir a un tratamiento con mejores resultados. Se deben tener en cuenta la terapia de luz brillante y la privación de sueño sin olvidar que como cualquier intervención también puede tener efectos secundarios, aunque en menor medida que los fármacos [36].

Se ha encontrado además que las personas que padecen síntomas depresivos tienen menos niveles de melatonina a nivel periférico y el periodo de esta es menor entre el sueño y el despertar [37].

Hay una mejoría importante en los pacientes que sufren de depresión tras la administración de medicación que interviene en las alteraciones del ritmo circadiano, con esto podemos inferir que es muy importante la regulación del ritmo circadiano en pacientes con depresión para su adecuado manejo y mejoría en la respuesta al tratamiento [11].

La melatonina es uno de los medicamentos que se proponen para el manejo en alteraciones del ritmo circadiano, puede ayudar a pacientes con alteraciones en el estado del ánimo en diferentes situaciones tales como trastornos del sueño o baja calidad de

este, retraso en la fase del sueño, además de funcionar también para la estabilización del estado del ánimo en fases agudas o remitidas [38].

La serotonina está implicada en diferentes procesos fisiológicos como el ciclo sueño-vigilia, apetito, agresión, comportamiento sexual, dolor, aprendizaje entre otros y además está relacionado con la etiología del Trastorno depresivo mayor desde 1950, la alteración de los niveles de serotonina está asociado a alteraciones en los ritmos circadianos, endocrinos y conductuales [39]; encontramos entonces dentro de los fármacos serotoninérgicos que afectan el sistema circadiano los inhibidores de la monoaminoxidasa, tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de serotonina, siendo estos primera línea para tratamiento del trastorno depresivo mayor [39].

Al vernos enfrentados a la administración de medicamentos antidepresivos identificamos algunas desventajas como lo son su largo tiempo de respuesta a la medicación, y efectos secundarios (36), en la búsqueda de manejos alternativos encontramos como la cronoterapia no farmacológica tiene una gran ventaja como lo es la disminución de estos efectos secundarios, pero también tiene desventajas que deben ser consideradas [36].

Manía

La manía tiende a asociarse con cronotipos tempranos, es decir aquellos que tienen una mayor exposición de luz durante el día. No se conoce claramente cuál es el mecanismo por el cual se inducen los cambios maníacos, sin embargo, se ha encontrado que la terapia de privación de la luz en estos pacientes genera disminución de síntomas maníacos [4, 40].

Se cree que la exposición constante a fotoperiodos altera los circuitos cerebrales y causa cambios en la amplitud del ritmo circadiano y, por otro lado, también altera la neurotransmisión de las monoaminas, lo que explicaría los cambios de la conducta maníaca [4]. Sin embargo, también hay una asociación genética que da lugar a la presentación clínica. Por ejemplo, las variaciones en polimorfismos, expresión de genes como CLOCK, Glur6, GSK3, expresión de proteínas *Per* y *Cry*, desencadenan cambios comportamentales [41].

Esto explica que el trastorno bipolar más que un trastorno del estado de ánimo es un complejo cognitivo- conductual en el cual se presentan componentes genéticos y epigenéticos que influyen en el complejo CLOCK, afectando el reloj circadiano [4, 41].

Los enfoques terapéuticos en pacientes con trastornos del estado del ánimo con mejores resultados son aquellos que impactan en los ritmos circadianos. Las técnicas no farmacológicas como terapias de luz, privación de sueño, pueden ser de gran ayuda en casos en los que la medicación trae muchas contraindicaciones como en pacientes con insuficiencia hepática y renal avanzada, periodo postparto [42].

La melatonina es una hormona natural de los mamíferos secretada por la glándula pineal durante la noche, las alteraciones en la secreción de melatonina en el TAB se evidencian con secreción máxima tardía, amplitud de secreción reducida y mayor sensibilidad a la supresión de la luz [43].

Esquizofrenia

La esquizofrenia aparte de tener un importante componente genético, con una heredabilidad del 80%, se presenta también por la influencia de factores ambientales como los nutricionales o modificaciones epigenéticas [14].

Se ha encontrado que las alteraciones del patrón circadiano son mayores por ejemplo en pacientes con esquizofrenia, donde esta disregulación produce cambios severos en el ciclo de secreción de la melatonina [41]. Un estudio evaluó 21 genes relacionados con el ciclo circadiano donde al menos 4 genes (ROR, PER2, PER3 y PAS2) presentaron polimorfismos de un solo nucleótido en pacientes con esquizofrenia. También se ha evaluado la expresión de CRY1 y Per2 con una disminución del ritmo de expresión mientras que el gen BMAL1 y el complejo REV-ERBa se encuentran sobre expresados [14].

En un estudio observacional [41] se evaluó la prevalencia de alucinaciones auditivas según la hora del día, y se encontró que son más frecuentes en horas de la noche entre las 6 y 9 pm con un adecuado bloqueo del receptor D2 con el uso de antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina y paliperidona). Según el artículo se relaciona este patrón circadiano con la ritmicidad de la función dopaminérgica, donde el ácido homovanílico, un metabolito de la dopamina, alcanza los picos máximos entre la medianoche y las 5 am [44], es decir que los picos máximos de dopamina se presentan en horas de la noche, lo que explica estos resultados [45].

También la dopamina se libera más en condiciones de oscuridad en el cuerpo estriado y núcleo accumbens [46]. Todos estos factores influyen el patrón circadiano de los síntomas positivos en pacientes con esquizofrenia. Esto refuerza que la cronofarmacología es importante ya que administrando antipsicóticos en horas de la noche, favorece significativamente a los pacientes para disminuir la presentación de síntomas [45].

Enfermedades Neurodegenerativas

Los pacientes con enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada a enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, presentan con frecuencia alteraciones en el ciclo sueño vigilia, ritmos hormonales y regulación de la temperatura, lo cual se exagera en adultos mayores. La evidencia muestra además que en la etapa preclínica de la enfermedad de Alzheimer, demencias relacionadas y enfermedad de Parkinson se ven alteraciones en el ciclo circadiano. Las

alteraciones en el ritmo circadiano pueden ser un objetivo terapéutico prometedor para la prevención y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas [47].

La EP es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la presencia de síntomas motores como temblor en reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural. Fisiopatológicamente se evidencia la presencia de cuerpos de Lewy en el locus coeruleus, núcleos del rafe, núcleo de Meynert, núcleo motor dorsal del nervio vago, corteza cerebral, bulbo olfatorio y el sistema nervioso autónomo [15].

En la EP existen numerosas alteraciones en el ritmo circadiano, que incluyen la pérdida de este [48], pérdida de ritmo circadiano de la presión arterial, con variabilidad en la presión diurna, la alteración en el patrón del sueño progresa al tiempo con la enfermedad [48]. Comúnmente se asocia la EP con el déficit dopaminérgico en la vía nigroestriada que se proyecta al núcleo putamen.

La dopamina juega un papel importante en la adaptación a la luz de la retina y regula la expresión periódica de melanopsina [15]. La relación entre dopamina y ciclos circadianos también se ve influida por los genes de reloj ya que CLOCK regula la actividad dopaminérgica en el área tegmental ventral.

Los pacientes con EP regularmente registran menos síntomas motores en horas de la mañana y van empeorando durante la tarde y noche [15]. Es por esto que la administración de los anti parkinsonianos debería ser en horas de la mañana en aras de disminuir la presentación de síntomas en la tarde y noche. La terapia farmacológica en la EP debe tener en cuenta el momento de administración del fármaco para poder tener los beneficios de la cronoterapia.

Insomnio

El insomnio es de los síntomas con mayor prevalencia en todos los trastornos psiquiátricos 30% [19]. Los trastornos del sueño no son nuevos y al contrario vienen en aumento con el mayor uso de pantallas y ahora con el trabajo en casa podemos ver cómo se alteran los patrones de sueño, sin dejar de lado aquellas personas que laboran en horas de la noche; estas disfunciones aunque pudieran ser pequeñas en el reloj biológico pueden tener un impacto amplio en la fisiología del cuerpo y alteraciones en las diferentes fases del sueño, para tratar estas alteraciones se han utilizado medicamentos cronobióticos como la melatonina la cual se ha demostrado es responsable del ciclo sueño/ vigilia, además de este también se utilizan medicamentos como las benzodiazepinas e hipnóticos de tipo Z [10].

Los procesos más importantes en el ritmo circadiano se rigen por el núcleo supraquiasmático, este reloj circadiano va a tener respuesta a diferentes influencias neuroquímicas

cas como lo son el glutamato y el péptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria, melatonina, neuropéptido Y. Las alteraciones sostenidas en el ritmo circadiano pueden producir diferentes patologías como depresión, insomnio, problemas cardíacos, cáncer y muerte prematura [2]. La mayoría de las alteraciones del ritmo circadiano repercuten sobre el patrón del sueño, sin embargo, estudios en especies nocturnas indican que no es una causa directa [14].

Se ha evidenciado que las dosis de benzodiazepinas alcanzan una mayor concentración en horas de la mañana comparada con aplicaciones en la tarde-noche, y las dosis de BZP pueden alterar la cognición en mayor porcentaje si es aplicado en la noche que si se aplicara en la mañana, por otro lado, los fármacos Z, como el zolpidem no cambian el ritmo circadiano en hormonas como el cortisol, la melatonina o la prolactina [2].

La melatonina es una hormona producida en la glándula pineal, la cual comienza a aumentar de manera constante de las 21 a las 23 horas, alcanzando su pico a las 2 y 4 horas, sus niveles más bajos se alcanzan durante el día, es por esto que la melatonina administrada de manera exógena se administra para mejorar los patrones del sueño alterados [2].

La Asociación Británica de Psicofarmacología, basada en consenso y evidencias, recomienda la melatonina como primera línea para alteraciones en el patrón del sueño, en mayores de 55 años, disminuyendo el uso de BZP que puede tener mayores efectos adversos que la melatonina [10].

Trastornos de la alimentación:

Existe una alta prevalencia de trastornos en el ritmo circadiano en pacientes que padecen trastornos alimentarios, se han encontrado anomalías en hormonas que controlan la ingesta de alimentos asociadas a trastornos del ritmo circadiano, pero se necesitan realizar más estudios con poblaciones más robustas para esclarecer el rol de los ritmos biológicos en estas enfermedades y poder abordar un tratamiento coadyuvante para un mejor desenlace [49].

Trastorno de Déficit de atención e hiperactividad:

En el trastorno por déficit de atención e hiperactividad se encuentra asociado en un 73–78% a alteraciones en el patrón de sueño de los pacientes que pueden contribuir a la gravedad de los síntomas en el TDAH (50), la melatonina es segura y eficaz como cronoterapia, para mejoría en el patrón de sueño con inicios más tempranos y mejor calidad de sueño, ciclos de sueño más cortos se asocian a deterioro en la atención y funcionamiento ejecutivo, hacer intervenciones en pro de la mejoría del sueño beneficia la reducción de los síntomas de TDAH [50].

CONCLUSIONES

La raza humana está regida por ritmos biológicos que deben permanecer en equilibrio, dentro del cual nos llama la atención los ritmos circadianos, desde el punto de vista clínico tienen una gran importancia ya que se han venido estudiando para diferentes patologías, estos ritmos circadianos son una fuente de información para lograr intervenir de manera apropiada dependiendo la patología que se quiera intervenir de manera benéfica logrando de nuevo el equilibrio. Tenemos literatura que nos habla de la cronofarmacología en diferentes patologías, pero quisimos enfocarnos en la cronofarmacología en psiquiatría, ya que vemos como varias enfermedades mentales se ven afectadas con las alteraciones en los ciclos circadianos, de esto logramos entender que con un conocimiento de la cronofarmacología se puede optimizar el manejo a los pacientes, mejorando la eficacia de los medicamentos y disminuyendo los efectos adversos los cuales tienen gran dificultad en psiquiatría donde se ve la falta de adherencia a la medicación con mayor prevalencia que en otras patologías. Adicional a esto se encontró también relación con la importancia de la educación no solo del personal de salud sino de familiares y pacientes a la hora de administración de medicamentos ya que la farmacocinética se ve interferida por los ritmos biológicos. Se espera que esta revisión sea una motivación para nuevas investigaciones en el país sobre la administración de medicamentos, ritmos biológicos y su importancia clínica.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declararon conflictos de intereses entre los autores.

REFERENCIAS

1. M. Ángeles-Castellanos, K. Rodríguez, R. Salgado, C. Escobar, Cronobiología médica. Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos, *Rev. Fac. Med. UNAM*, **50**(6), 238-241 (2007).
2. N.F.W. Zaki, M. Yousif, A.S. BaHammam, D.W. Spence, V.K. Bharti, P. Subramanian, S.R. Pandi-Perumal, Chronotherapeutics: Recognizing the importance of timing factors in the treatment of disease and sleep disorders, *Clin. Neuropharmacol.*, **42**, 80-87 (2019).
3. M. Toledo. M. Penengo, J.P. García, Psiquiatría y evidencia: lecciones de la pandemia, *Rev. Psiquiatr. Urug.*, **84**(2), 130-132 (2020).

4. A. Hühne, D.K. Welsh, D. Landgraf, Prospects for circadian treatment of mood disorders, *Ann. Med.*, **50**(8), 637-654 (2018).
5. G. Tamosiunas, M. Toledo. La cronofarmacología: un nuevo aspecto a considerar en la variabilidad de la respuesta terapéutica, *Arch. Med. Interna*, **XXXII**(4), 65-69 (2010).
6. A. Hernández-Chávez, *Farmacología general. Una guía de estudio*, McGraw Hill Education, México, 2014.
7. J. Torales, I. Barrios, L. Armoa, El *delirium*: una actualización para internistas y psiquiatras, *Rev. Virtual Soc. Parag. Med. Int.*, **4**(2), 54-64 (2017).
8. S.S. Kirlioglu, Y.H. Balcioglu, Chronobiology revisited in psychiatric disorders: From a translational perspective, *Psychiatry Investig.*, **17**, 725-743 (2020).
9. T.A. Steele, E.K. St Louis, A. Videnovic, R.R. Auger, Circadian rhythm sleep-wake disorders: A contemporary review of neurobiology, treatment, and dysregulation in neurodegenerative disease, *Neurotherapeutics*, **18**, 53-74 (2021).
10. D.A. Golombek, S.R. Pandi-Perumal, G.M. Brown, D.P. Cardinali, Some implications of melatonin use in chronopharmacology of insomnia, *Eur. J. Pharmacol.*, **762**, 42-48 (2015).
11. V. Soria, M. Urretavizcaya, Circadian rhythms and depression, *Actas Esp. Psiquiatr.*, **37**(4), 222-232 (2009).
12. M. Korman, D. Palm, A. Uzoni, F. Faltraco, O. Tucha, J. Thome, A.N. Coogan, ADHD 24/7: Circadian clock genes, chronotherapy and sleep/wake cycle insufficiencies in ADHD, *World J. Biol. Psychiatry*, **21**(3), 156-171 (2020).
13. F. Halberg, G. Cornélissen, G. Katinas, E.V. Syutkina, R.B. Sothorn, R. Zaslavskaya, F. Halberg, Y. Watanabe, O. Schwartzkopff, K. Otsuka, R. Tarquini, P. Frederico, J. Siggelova, Transdisciplinary unifying implications of circadian findings in the 1950s, *J. Circadian Rhythms*, **1**, 2 (2003).
14. W. H. Walker, J. C. Walton, A. C. DeVries, R. J. Nelson, Circadian rhythm disruption and mental health, *Transl. Psychiatry*, **10**, 28 (2020).
15. S. Nibourg, *Is chronotherapy effective for Parkinson's Disease?* B.Sc. thesis, University of Groningen, Groningen, the Netherlands, 2014, 17 p.

16. D.P. Cardinali, G.M. Brown, R.J. Reiter, S.R. Pandi-Perumal, Elderly as a high-risk group during COVID-19 pandemic: Effect of circadian misalignment, sleep dysregulation and melatonin administration, *Sleep Vigil.*, **4**, 81-87 (2020).
17. M. Gratacós, *Melatonina: estructura química, funciones y usos*, Lifeder, 2020, URL: <https://www.lifeder.com/melatonina/>
18. P.F. Innominato, F.A. Lévi, G.A. Bjarnason, Chronotherapy and the molecular clock: Clinical implications in oncology, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **62**, 979-1001 (2010).
19. A. Charrier, B. Olliac, P. Roubertoux, S. Tordjman, Clock genes and altered sleep-wake rhythms: Their role in the development of psychiatric disorders, *Int. J. Mol. Sci.*, **18**(5), 938 (2017).
20. N.F.W. Zaki, D.W. Spence, P. Subramanian, V.K. Bharti, R. Karthikeyan, A.S. BaHamam, S.R. Pandi-Perumal, Basic chronobiology: What do sleep physicians need to know? *Sleep Sci.*, **13**(4), 256-266 (2020).
21. S. Khan, P. Duan, L. Yao, H. Hou, Shiftwork-mediated disruptions of circadian rhythms and sleep homeostasis cause serious health problems, *Int. J. Genomics*, **2018**, 8576890 (2018).
22. J.A. González-Pliego, Desencadenantes de síndromes coronarios agudos. Relaciones fisiopatológicas, *Arch. Cardiol. Méx.*, **76**, 208-221 (2006).
23. E. Ortiz-Tuleda, A. Rol, J.A. Madrid, Ritmos biológicos, cáncer y cronoterapia, *Revista Eubacteria*, **33**, 49-52 (2015).
24. M.C. Mormont, F. Levi, Cancer chronotherapy: Principles, applications, and perspectives. *Cancer*, **97**, 155-169 (2003).
25. T. Furuhashi, M. Kawakami, K. Okita, Y. Kimura, C. Kihara, T. Tsuruma, T. Ohmura, K. Yamaguchi, F. Hata, T. Katsuramaki, K. Sasaki, K. Hirata, Plasma level of a 5-fluorouracil metabolite, fluoro-beta-alanine correlates with dihydropyrimidine dehydrogenase activity of peripheral blood mononuclear cells in 5-fluorouracil treated patients, *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **25**, 79-82 (2006).
26. F. Lévi, Circadian chronotherapy for human cancers, *Lancet Oncol.*, **2**, 307-315 (2001).
27. S. Sengupta, T.G. Brooks, G.R. Grant, G.A. FitzGerald, Accounting for time: Circadian rhythms in the time of COVID-19, *J. Biol. Rhythms.*, **36**, 4-8 (2021).

28. R. Luther, A. McLeod, The effect of chronotherapy on *delirium* in critical care - a systematic review, *Nurs. Crit. Care*, **23**, 283-290 (2018).
29. American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*, 5th ed., Washington, D.C., 2013, 947 p.
30. J.R. Maldonado, *Delirium* pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure, *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, **33**, 1428-1457 (2018).
31. Y. Guo, L. Sun, L. Li, P. Jia, J. Zhang, H. Jiang, W. Jiang, Impact of multicomponent, nonpharmacologic interventions on perioperative cortisol and melatonin levels and postoperative *delirium* in elderly oral cancer patients, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, **62**, 112-117 (2016).
32. A. Johnsson, W. Engelmann, B. Pflug, W. Klemke, Influence of lithium ions on human circadian rhythms, *Z. Naturforsch C Biosci.*, **35**, 503-507 (1980).
33. A. Wirz-Justice, Circadian rhythms in mammalian neurotransmitter receptors, *Prog. Neurobiol.*, **29**(3), 219-259 (1987).
34. F. Benedetti, B. Barbini, C. Colombo, E. Smeraldi, Chronotherapeutics in a psychiatric ward, *Sleep Med. Rev.*, **11**, 509-522 (2007).
35. L.D. Yuen, Y. Chen, J.W. Stewart, P. Arden, D.J. Hellerstein, A randomized, controlled trial assessing the acute efficacy of triple chronotherapy in unipolar depression, *J. Affect. Disord.*, **282**, 1143-1152 (2021).
36. J.E.A. Cunningham, J.A. Stamp, C.M. Shapiro, Sleep and major depressive disorder: A review of non-pharmacological chronotherapeutic treatments for unipolar depression, *Sleep Med.*, **61**, 6-18 (2019).
37. L.D. Asarnow, A.M. Soehner, A.G. Harvey, Circadian rhythms and psychiatric illness, *Curr. Opin. Psychiatry*, **26**, 566-571 (2013).
38. P.A. Geoffroy, L. Palagini, Biological rhythms and chronotherapeutics in depression, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **106**, 110158 (2021).
39. R.A. Daut, L.K. Fonken, Circadian regulation of depression: A role for serotonin, *Front. Neuroendocrinol.*, **54**, 100746 (2019).
40. B. Barbini, F. Benedetti, C. Colombo, D. Dotoli, A. Bernasconi, M. Cigala-Fulgosi, M. Florita, E. Smeraldi, Dark therapy for mania: A pilot study, *Bipolar Disord.*, **7**(1), 98-101 (2005).

41. E. Tarragón, M. Miquel, El Trastorno bipolar: ¿Un trastorno de la regulación circadiana? *Revista eNeurobiología*, **2**(2), 031011 (2011).
42. O. Çaliyurt, Role of chronobiology as a transdisciplinary field of research: Its applications in treating mood disorders, *Balkan Med. J.*, **34**, 514-521 (2017).
43. J. F. Gottlieb, F. Benedetti, P.A. Geoffroy, T.E.G. Henriksen, R.W. Lam, G. Murray, J. Phelps, D. Sit, H.A. Swartz, M. Crowe, *et al.*, The chronotherapeutic treatment of bipolar disorders: A systematic review and practice recommendations from the ISBD task force on chronotherapy and chronobiology, *Bipolar Disord.*, **21**, 741-773 (2019).
44. A. R. Doran, R. Labarca, O.M. Wolkowitz, A. Roy, P. Douillet, D. Pickar, Circadian variation of plasma homovanillic acid levels is attenuated by fluphenazine in patients with schizophrenia, *Arch. Gen. Psychiatry*, **47**(6), 558-563 (1990).
45. T. Koizumi, T. Suzuki, N.S. Pillai, R.R. Bies, H. Takeuchi, K. Yoshimura, M. Mimura, H. Uchida, Circadian patterns of hallucinatory experiences in patients with schizophrenia: Potentials for chrono-pharmacology, *J. Psychiatr. Res.*, **117**, 1-6 (2019).
46. T.R. Castañeda, B.M. de Prado, D. Prieto, F. Mora, Circadian rhythms of dopamine, glutamate and GABA in the striatum and nucleus accumbens of the awake rat: modulation by light, *J. Pineal Res.*, **36**, 177-185 (2004).
47. Y. Leng, E.S. Musiek, K. Hu, F.P. Cappuccio, K. Yaffe, Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases, *Lancet Neurol.*, **18**, 307-318 (2019).
48. B. Bruguerolle, N. Simon, Biologic rhythms and Parkinson's disease: A chronopharmacologic approach to considering fluctuations in function, *Clin. Neuropharmacol.*, **25**, 194-201 (2002).
49. G. Menculini, F. Brufani, V. Del Bello, P. Moretti, A. Tortorella, Circadian rhythms disruptions and eating disorders: Clinical impact and possible psychopathological correlates, *Psychiatr. Danub.*, **31**, 497-502 (2019).
50. D. Bijlenga, M.A. Vollebregt, J.J.S. Kooij, M. Arns, The role of the circadian system in the etiology and pathophysiology of ADHD: time to redefine ADHD? *Atten. Defic. Hyperact. Disord.*, **11**, 5-19 (2019).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

P.S. Moreno-Castro, P.A. Sánchez-Correa, Á. Vallejos-Narváez, Cronofarmacología de los psicofármacos: Revisión de tema, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **52**(1), 356-380 (2023). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v52n1.93531>